RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA
Direttore: A. TAMBURINI
VOL. XXXIII. FASC. I.

SOPRA ALCUNE CONTROVERSIE
RIGUARDO AI TOSSICI PELLAGROGENI

OSSERVAZIONI E RICERCHE

DEL

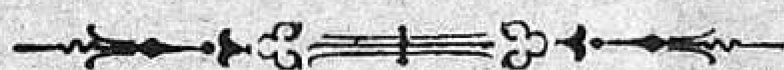
Dott. CARLO BESTA

REGGIO NELL' EMILIA
TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO
1907.

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA
Direttore: A. TAMBURINI
VOL. XXXIII. FASC. I.

SOPRA ALCUNE CONTROVERSIE

RIGUARDO AI TOSSICI PELLAGROGENI



OSSERVAZIONI E RICERCHE

DEL

Dott. CARLO BESTA



REGGIO NELL' EMILIA
TIPOGRAFIA DI STEFANO CALDERINI E FIGLIO
1907.

Laboratori scientifici dell' Istituto psichiatrico di Reggio-Emilia
diretti dal Dott. Carlo Ceni

Alcune note recenti di Gosio, ed in modo speciale l'ultima (Circa il reperto fenolico nelle culture di taluni Penicilli ed Aspergilli. *Rivista sper. di Freniatria* Vol. XXXII. Fasc. 3°-4° 1906), contengono una serie di affermazioni che, se venissero ammesse, non potrebbero non portare una profonda confusione nel problema etiologico già per sè così complesso e difficile della pellagra.

Il Gosio infatti, con un artificioso edificio dialettico, riferendo dei lavori propri e degli altrui solo quel tanto che giova alla sua tesi, tende in sostanza a sostenere che i lavori suoi e di Ferrati sono svolti colla stessa linea direttiva di quelli di Ceni, del Di Pietro e dei miei, che si tratta di cose in sostanza uguali in cui le divergenze sono puramente di grado.

Egli viene così da un lato a sostenere una priorità di scoperte e di indagini che in realtà non esiste affatto, e dall' altro a confondere e ad amalgamare insieme una serie di dati fra di loro disparatissimi e che devono essere studiati ed analizzati separatamente per arrivare ad una comprensione sintetica del processo morboso pellagrogeno e della sua profilassi.

Poichè dal Gosio ad alcune mie ricerche sono state opposte ricerche di altri autori che nulla hanno a che fare, come dimostrerò, colle mie, credo sia diritto e dovere il rispondere e rimettere la questione nei termini esatti. Sarà un vantaggio per la scienza, risultando chiare le linee direttive sulle quali devono svolgersi le ulteriori indagini.

Ed ecco anzitutto una rapidissima scorsa storica.

Al Gosio spetta indiscutibilmente il merito (a parte alcuni saggi negativi del Lombroso) di avere per il primo fatto delle ricerche sistematiche sopra il potere patogeno del penicillo glauco studiando le modificazioni che la sua vegetazione induce nei substrati nutritivi e la eventuale tossicità che ne consegue.

Ed a dimostrare che di questo solo egli si preoccupava, che egli escludeva *a priori* una tossicità ed un potere patogeno del germe per sè, attribuibile cioè al micelio od alle spore, basterà la citazione testuale delle parole da lui scritte dopo aver riferito le esperienze preliminari dimostranti la tossicità dell'estratto acquoso ottenuto colla bollitura di poltiglia di *mais* sopra il quale il penicillo aveva vegetato.

« Queste esperienze non lasciavano incerti sulle proprietà venefiche delle colture di penicillo glauco su *mais*, e siccome è già noto che questo ifomiceta non manifesta per sè alcun carattere patogeno, così non vi è anche dubbio che la tossicità delle sue colture è dovuta ai prodotti del suo ricambio materiale (*Rivista di Igiene e San. Pubbl.* Vol. VII. pag. 837) ».

Non si potrebbe essere più chiari di così, a meno di non voler arzigogolare sulle parole « prodotti del ricambio materiale » alle quali è dato dal Gosio stesso un carattere preciso alcune pagine più avanti, dove afferma che nel penicillo glauco « il carattere patogeno è sostituito da una particolare capacità modificatrice della materia (loc. cit. pag. 882).

La sua memoria viene a stabilire (ed i fatti rilevati dal Gosio sono a questo riguardo oltremodo interessanti) che la vegetazione del penicillo glauco (e le diverse varietà del germe hanno attività diverse) produce dei substrati nutritivi una vera e propria fermentazione aromatica per trasformazione della serie grassa in serie aromatica, che essa avviene a spese degli idrati di carbonio, mancando affatto se essi mancano (loc. cit. pag. 840), che i corpi aromatici appartengono alla serie fenolica formandosene vari termini (riconoscibili al modo di reagire col percloruro di ferro) di cui l' ultimo è assai probabilmente l' acido paraidrocumarico, che tali composti si trovano sempre fuori del micelio vegetante del fungo (loc. cit. pag. 878).

Dimostrata così l' importanza dei prodotti fenolici, egli suggerì un metodo delicato e molto facile per riconoscere la presenza dei substrati maidici inquinati dal penicillo.

Di tossicità del germe per sè non vi è nella memoria, e non vi poteva essere data la premessa soprariferita, parola alcuna.

Concetti identici sono ripetuti nella memoria, fatta in unione con Ferrati (Sull' azione fisiologica dei veleni del *mais* invaso da alcuni ifomiceti. *Rivista d'Igiene e Sanità pubblica.* Anno VII.) nella quale è studiata l' attività tossica dei substrati su cui il penicillo glauco ha vegetato, e nella quale è appunto preoccupazione costante di identificare sia nel riguardo chimico che in quello tossico la sostanza attiva coi corpi fenolici. Ed io ricorderò qui le prove principali addotte dagli autori in favore della tesi: il rapporto strettissimo che essi hanno dimostrato esistere fra potere tossico ed intensità della reazione fenolica (e le differenze che si hanno perciò a seconda della composizione del *substratum*): la quasi scomparsa dell' attività tossica colla neutralizzazione o coll' alcalinizzazione del solvente: l' impossibilità di estrarre la sostanza tossica dai soluti alcalini mediante l' etere, estrazione che avviene invece dai soluti acidi: la rapida diminuzione del potere tossico del liquido di Raulin su cui vegeta il germe a motivo della neutralizzazione che avviene in esso per la scomposizione dei sali di ammonio con sviluppo di ammoniaca, ciò che non avviene od avviene più tardi nei substrati maidici in cui la neutralizzazione è assai meno rapida.

In ambedue le memorie adunque unico è l' indirizzo di ricerca ed unico è il risultato. Il penicillo glauco vegetando sopra mezzi nutritivi contenenti idrati di carbonio determina una fermentazione aromatica con produzione di corpi fenolici, provvisti di attività tossica.

(A proposito della quale è permesso ad ogni modo di osservare che non è molto grande se l' unico animale sopra il quale essa determina fenomeni tossici evidenti è il *mus musculus*).

Le ricerche di Gosio, confermate da ulteriori ricerche di Ferrati, hanno incontrato molto favore, tanto più che le indagini sopra la reazione fenolica nel *mais* e nelle farine maidiche provenienti da regioni pellagrose avevano dato, nelle mani di Antonini e Marzocchi, risultati positivi.

Cosicchè al Congresso di Bologna nel 1902, Gosio che era relatore del tema « L'etiologia della pellagra », potè riaffermare e corroborare con qualche dato in più, le ipotesi sostenute nelle sue precedenti pubblicazioni.

In questo Congresso però Ceni e Di Pietro riferirono i risultati delle loro ricerche, per le quali il problema dell'etiologia della pellagra veniva posto sotto un punto di vista completamente nuovo.

Ceni avendo isolato dal cadavere di individui morti per pellagra acuta l'*Aspergillus fumigatus* ed il *flavescens* fu condotto a studiare le proprietà patogene di questi due ifomiceti e dimostrare che le loro spore, ma in modo speciale quelle del *fumigatus*, hanno la proprietà, quando siano introdotte nell' organismo in condizioni tali che ne impediscano lo sviluppo, di mettere in libertà un tossico convulsivante oltremodo attivo, e che tale proprietà è indipendente dal substrato nutritivo sul quale il germe è cresciuto.

Di Pietro riferì che anche le spore di una speciale varietà di penicillo glauco contengono un tossico convulsivante oltremodo energico, che è indipendente dalla composizione del substrato nel quale ordinariamente manca, che è estraibile mediante l' alcool e l' etere, e che vien messo in libertà dalle spore stesse introdotte direttamente nel tubo gastroenterico degli animali.

Era una coincidenza notevolissima: due autori per due ifomiceti diversi e con procedimenti di indagine affatto differenti giungevano ad identiche conclusioni e cioè a stabilire che le spore di questi germi contengono una sostanza convulsivante oltremodo attiva, mentre i substrati ne sono privi. E l' identità divenne completa quando poco dopo Ceni ed io potemmo dalle patine aspergillari, coltivate a temperatura ambiente nei mesi caldi, estrarre mediante l' alcool e l' etere il tossico specifico e riprodurre con esso negli animali i fenomeni neuromuscolari che si avevano coll' introduzione diretta del germe.

Si trattava di fatti al tutto nuovi nella biologia degli ifomiceti e tali da proiettare una luce vivissima sul problema dell'etiologia della pellagra, urtando direttamente le idee dominanti che vedevano nelle alterazioni del *mais* la causa della malattia. La differenza delle vedute di Gosio era fondamentale: per questi si trattava sempre di modificazioni del *substratum* nutritivo, per Ceni e per Di Pietro erano incriminati i germi, e specialmente le loro spore.

Apparve perciò strano che il Gosio, il quale al Congresso di Bologna nulla aveva obbiettato alle comunicazioni di Ceni e Di Pietro, un anno dopo uscisse con una nota (Per l' etiologia

della pellagra. *Rivista Pellagrologica Italiana.* Anno III. N. 3. Maggio 1903), nella quale egli, dimenticando di non aver mai attribuito alcun carattere patogeno al micelio ed alla spora del penicillo glauco, dimenticando che Di Pietro aveva trovato affatto destituiti di potere tossico i substrati sui quali la sua varietà di penicillo glauco aveva vegetato, mentre aveva trovato attive le spore anche introdotte direttamente nell' organismo animale ed aveva da esse sole isolato il tossico caratteristico, affermava che i fatti osservati dal Di Pietro ed i suoi erano sostanzialmente identici. Non solo (e questo è apparso anche più strano) per aver trovato scarsissimamente reagenti al percloruro di ferro i substrati su cui ha vegetato l' *Aspergillus niger*, egli (dopo una lunga dissertazione sopra la teoria infettiva della pellagra, colla quale, giuocando sopra una parola, confutava delle idee che Ceni non ha mai sostenuto), veniva a sostenere che anche le sostanze tossiche contenute nelle spore aspergillari sono composti fenolici.

Egli affermava così sia per i penicilli, che per gli aspergilli una priorità di scoperte che esiste solo nella sua fantasia ed incominciava a confondere stranamente delle cose affatto differenti fra di loro. Ma le sue affermazioni non ebbero fortuna: per tutti i pellagrogeni egli è rimasto lo stesso il rappresentante più autorevole di quegli scienziati i quali ritengono che la pellagra è dovuta ad un' alterazione del *mais*.

Basterà qui citare il lavoro di Antonini e Ferrati (La tossicità del *mais* invaso da alcune muffe. *Arch. di Psichiatria ed Antrop. Criminale.* Vol. XXIV. Fasc. V.-VI. Luglio 1903), posteriore di oltre due mesi alla nota di Gosio, nel quale ai risultati di Ceni e del Di Pietro sostenitori del potere patogeno degli ifomiceti per sè (le cui idee, essi dicono, se provate vere farebbero modificare le idee accettate finora sull' etiologia della pellagra) sono contrapposti quelli di Gosio e Ferrati sopra la fermentazione aromatica indotta dal penicillo glauco e dall' *Asp. niger* sul *mais* e sopra la tossicità che perciò i substrati vengono ad acquistare. E riferendo una serie di ricerche dimostranti la tossicità dei substrati e l' atossicità del micelio e delle spore dei germi (*Aspergillus fumigatus* e *Penicillum glaucum*) non mancano di rilevare il pieno accordo dei risultati loro colle vedute di Gosio.

Così pure il Gavina (Contributo all' Etiologia della Pellagra. *Kivista Pellagr. Ital.* Vol. V. N. 5. Settembre 1905) dopo aver posto nettamente il dilemma fra la teoria Lombrosiana (nel senso di un'alterazione del substrato nutritivo) e quella di Ceni e Di Pietro, ascrive il Gosio tra gli autori (per quanto in un senso speciale) favorevoli alla prima, ed in appoggio suo riporta una serie di esperienze dimostranti la tossicità del *substratum* e la non tossicità del germe.

Che se poi cerchiamo autori esteri noi troviamo che Otto (Uber die Giftwirkung einiger stämme von *Aspergillus fumigatus* und *Penicillium glaucum* nebst einigen Bemerkungen über die Pellagra. *Zeitschrift für Klin. Med.* 1905) stabilisce nettamente le differenze fondamentali che esistono fra le idee di Gosio e quelle di Ceni e Di Pietro e riferisce i suoi risultati confermanti completamente quelli di Ceni e Di Pietro, i quali dimostrano cioè da un lato l'attività tossica delle spore e dei miceli e negano dall' altro ogni tossicità ai substrati.

Del resto Ceni ed io in lunghe ricerche sopra il potere patogeno dei penicilli (I penicilli nell'Etiologia e patogenesi della pellagra. *Rivista sper. di Freniatria* Vol. XXIX., fasc. 4, 1903) confermando in pressochè tutti i punti e completando le esperienze del Di Pietro, abbiamo dimostrato come, sia nel riguardo chimico quanto in quello tossico, esistano delle differenze assolute fra i corpi fenolici di Gosio ed i tossici estraibili dalle spore, rilevando in modo speciale:

1.° I tossici studiati dal Gosio perdono quasi completamente l' attività tossica quando il solvente venga neutralizzato od alcalinizzato: i tossici estratti delle spore penicillari mantengono invariata l' attività qualunque sia la reazione del solvente.

2.° I tossici studiati dal Gosio non sono estraibili coll'etere dalle soluzioni alcaline -- i tossici delle spore penicillari sono invece estraibili.

3.° I mezzi colturali maidici danno per Gosio estratti più attivi perchè più ricchi di composti fenolici -- perfettamente il contrario avviene per i tossici convulsivanti delle spore.

4.° Infine non abbiamo in alcun modo trovato costante il rapporto frà intensità della reazione fenolica e della tossicità degli estratti.

Identici fatti io (Nuove ricerche sopra il tossico dell' *Asper. fumigatus.* -- *Riv. Pellagr. Ital.* Anno V. N. 6, 1905) ho potuto

constatare per il tossico dell'*Asper. fumigatus*, senza contare che tanto il metodo di Gosio quanto quello del Di Pietro per la reazione fenolica hanno dato sempre risultato negativo.

Oltre a questo noi possiamo rilevare che l'introduzione diretta nell'organismo animale per via endovenosa od endoperitoneale di emulsioni di spore penicillari ed aspergillari (natural mente in quantità sufficiente) ottenute raschiando superficialmente le patine bene sporificate, determina gli identici fenomeni che si hanno iniettando i tossiei e questo soltanto quando le spore contengono la sostanza convulsivante caratteristica, estraibile coll'alcool o l'etere, perchè altrimenti le spore penicillari sono innocue, le aspergillari determinano la ben nota aspergillosi. Il che dimostra bene che il tossico è legato alle spore, poichè per l'esperienza così praticata è tolta l'obbiezione in verità puerile di Gosio che sia impossibile separare completamente le spore dal *substratum* sul quale il germe ha vegetato.

D'altra parte i tossici convulsivanti e le spore sono attivi in modo straordinario ed evidente per tutti gli animali cui sono inoculati (dalle rane, alla scimmia) mentre i composti fenolici hanno finora dato risultati netti soltanto per il *mus musculus*, il che stà per lo meno a provare che la loro attività è assai scarsa. Ciò che risulta anche dall'esperienza di Di Pietro il quale, scindendo il corpo felonico ad una quantità di veleno penicillare 500 volte mortale rispettivamente per 1 cavia e per 1 coniglio, non ottenne sostanza aromatica mortale per uno degli stessi animali.

Che se poi il Gosio vuole ulteriori prove, dell'indipendenza assoluta dei tossici convulsivanti delle spore dai corpi fenolici, io riferirò le seguenti esperienze che mi sembrano decisive:

Due varietà di penicillo Glauco in fase di tossicità convulsivante, fortemente produttrici, su liquido di Raulin, di sostanze fenoliche dimostrabili tanto col metodo di Gosio quanto con quello del Di Pietro: vengono coltivate sopra un liquido colturale composto nel seguente modo: Peptone Witte gr. 1, acido tartarico gr. 1, acqua distillata gr. 100. In tali condizioni, come Gosio ha dimostrato (*Riv. di Igiene e di Sanità pubblica*. Anno 7., pag. 840, 1896) manca affatto la produzione di corpi fenolici per l'assenza nel substrato nutritivo degli idrati di carbonio.

Infatti la reazione fenolica saggiata con ambedue i metodi, del Gosio e del Di Pietro, è, dopo 15 giorni di sviluppo delle patine, assente.

Il liquido colturale di ambedue le patine viene mediante evaporazione lenta a 50° ridotto a 10 cmc, che si iniettano rispettivamente a due topi bianchi. Dopo due giorni di un evidente malessere, con arruffamento del pelo e rifiuto del cibo, ma senza fenomeni neuromuscolari, ambedue gli animali si rimettono.

Le due patine cresciute lentamente e molto scarse di spore vengono bollite in alcool, l'estratto di ciascuna evaporato e ripreso con 20 cmc. di acqua distillata, è iniettato ad un cane.

In ambedue gli animali si manifestano i fenomeni neuromuscolari tipici, tante volte descritti.

Il risultato di queste due esperienze prova in modo indiscutibile, al di là di ogni obbiezione ragionevole, l' indipendenza assoluta fra il tossico convulsivante contenuto nelle spore e nel micelio, e la fermentazione fenolica descritta dal Gosio: i due fatti possono bensì coesistere (come si ha quando il germe cresce su liquido di Raulin) ma non confondersi e tanto meno essere associati in modo necessario.

Cadono così le ipotesi di Gosio riguardo alla funzione che egli attribuisce ai corpi fenolici, sia nel riguardo chimico che in quello tossico, nella costituzione del tossico convulsivante.

Il che naturalmente non toglie importanza alla fermentazione aromatica ed alla formazione di serie magari infinite di corpi fenolici, reagenti o no al percloruro. Viene ad essere soltanto definito il loro significato, di essere cioè gli indîci delle varie fasi di trasformazione che gli idrati di carbonio presentano nelle diverse tappe del ricambio materiale ifomicetico, ad un dipresso come l' urea (ed i composti meno ossidati che la precedono) è nei mammiferi l'esponente del ricambio albuminoideo.

In questo senso è anche logico e comprensibile il concetto della diffusione dal germe al substrato che Gosio ha di recente ammesso, precisando meglio le idee esposte nella prima memoria in cui egli parlava, come si è detto più addietro, soltanto di trasformazioni del substrato nutritivo ed affermava che le sostanze fenoliche si trovavano esclusivamente fuori del micelio vegetante.

Ma tale concetto si può riferire soltanto alle sostanze aromatiche, ai corpi fenolici, frutto del ricambio materiale dell'ifomiceta, non ai tossici convulsivanti delle spore e del micelio.

Io debbo precisare questo punto perchè mi pare che Gosio abbia anche a questo riguardo, confuso un po' le cose.

Egli infatti alla mie ricerche sopra il tossico convulsivante aspergillare, dimostranti che esso non si trova nel *substratum* nutritivo e che perciò non passa dal germe ad esso (sia detto di passaggio che Di Pietro ha trovato lo stesso pel suo Penicillo Glauco e Ceni ed io lo abbiamo confermato) ha per i penicilli contrapposto le esperienze di Antonini e Ferrati e quelle di Gavina e per l' *Aspergillus fumigatus* quelle di Bodin e Gautier, che egli afferma provare il contrario.

Per ciò che riguarda il Penicillo Glauco io dirò soltanto che le esperienze degli autori surriferiti provano bensì la tossicità fenolica del substrato colturale, ma escludono anche la tossicità del germe (d'accordo, dicono gli autori, colle vedute di Gosio e contrariamente alle vedute di Ceni): che esse quindi hanno un solo significato e cioè di dimostrare il nessun rapporto fra sostanze fenoliche ed i tossici convulsivanti delle spore che non esistevano e che perciò non potevano diffondersi al substrato nutritivo. Precisamente l' opposto di quanto vorrebbe far ammettere il Gosio.

Quanto poi alle esperienze di Bodin e Gautier (Note sur une toxine produite par l' *Aspergillus fumigatus. - Annales de l' Inst. Pasteur* 1906) che egli agita con aria trionfale contro me e contro Ceni io dirò qui che esse hanno un valore oltremodo scarso inquantochè manca in esse la prova decisiva e precisamente la dimostrazione del tossico convulsivante nelle patine colturali, mentre il fatto che è tossico solo il *substratum* composto di peptone e zucchero (il liquido di Raulin, il mosto di birra ecc. non lo sono o lo sono pochissimo), fa pensare che si tratti di una speciale modificazione di uno speciale *substratum*. D' altra parte le differenze nel modo di agire sugli animali, nella resistenza al calore, nell' epoca di comparsa ecc. sono tali che gli stessi autori mettono in dubbio l' identità dei loro reperti con quelli di Ceni ed i miei. Non mancherò certo in condizioni opportune di stagione di controllare le loro ricerche: io voglio però notare che affatto fuor di proposito esse sono state citate dal Gosio in favore delle sue idee: poichè da esse risulta che la tossicità compare quando la reazione del liquido di coltura diventa alcalina: anche qui precisamente l' opposto di quanto Gosio ha sempre sostenuto.

Il concetto della diffusibilità dei tossici specifici del germe al *substratum*, messo nei suoi termini esatti, (riferito cioè ai tossici convulsivanti delle spore e del micelio) non ha per sè alcuna prova diretta mentre ne ha moltissime in contrario. Io ho voluto rifare a questo proposito delle nuove ricerche: ma il risultato non è stato diverso dal solito: soltanto concentrando quantità molto grandi di liquido colturale (ad es. quello di 5 o di 6 patine di cui ciascuna aveva ucciso in poche ore (cane con fenomeni intensi), ho potuto avere la morte di una cavia, ma anche qui con assenza completa di fenomeni convulsivi.

La differenza fondamentale fra i tossici convulsivanti specifici, che formano uno degli elementi costitutivi della spora e del micelio, ed i corpi aromatici che sono dei prodotti di trasformazione di una speciale categoria degli elementi nutritivi dell'ifomiceta, è più che mai salda.

Io non so poi come il Gosio possa sostenere un' identità fra le indagini sue e di Ferrati sull' epoca di comparsa e sulla durata dei composti fenolici nei substrati nutritivi e quelle di Ceni, del Di Pietro e mie sui tossici convulsivanti specifici dei penicilli e degli aspergilli.

Le ricerche sue dimostrano è vero « che la produzione di sostanze tossiche si inizia coll'inizio dello sviluppo dell'ifomiceta, raggiunge la massima intensità verso l'epoca della sporificazione, dopo la quale si mantiene ad un livello costante, almeno fino alla 26ª giornata » (*Riv. di Igiene e Sanità Pubblica*, Anno VII, pag. 977), ma questo si riferisce esclusivamente alle colture penicillari sopra substrati maidici nei quali la reazione fenolica dura a lungo. Ben diverse sono le cose per le colture in liquido di Raulin. Ecco infatti cosa egli scrive nella pagina seguente (l. c. pag. 978).

« È poi interessante notare che la tintura di *mais* penicillare anche in colture molto vecchie (26ª giornata) risulta ancora acida, benchè in grado minore, relativamente ai primi periodi. Invece in coltura Raulin, dove il germe consuma presto lo zucchero e scompone attivamente i sali di ammonio, la diminuzione dell' acidità è più rapida: contemporaneamente scema la tossicità delle culture in terreno di Raulin.

Ciò si spiega con la neutralizzazione degli acidi fenoli, i cui sali alcalini hanno solo una debolissima azione

tossica. Questa neutralizzazione, benchè avvenga anche nel *mais*, è molto più lenta e meno spiccata, sia per la grande abbondanza di idrati di carbonio, che la muffa ha a disposizione, sia perchè la parte azotata del *mais* meno facilmente dei sali di ammonio si presta per la formazione di composti basici. Si potrebbe pertanto dire che i gradi di tossicità delle culture penicillari in liquido Raulin, messi in rapporto colla loro età, seguono una curva che partendo dalla O, si solleva grado grado sino ad un massimo, donde prestamente ricade presto all' asse delle ascisse; mentre nelle culture in salda di *mais* si ha l' elevazione di una curva graduale che, raggiunto l' apice, vi si mantiene a lungo ».

Si tratta quindi di fatti completamente diversi da quelli rilevati da Ceni, da me e dal Di Pietro per i tossici penicillari ed aspergillari, i quali nelle patine coltivate sopra liquido di Raulin raggiungono un *maximum* in pochi giorni, rimanendo poi invariati (se non intervengono condizioni nuove di esistenza le quali facciano sviluppare le spore neoformate) per mesi e mesi. I tossici di Gosio e Ferrati rientrano nella categoria dei prodotti aromatici e ne seguono le leggi ed io ho voluto riferire in modo testuale le righe precedenti appunto perchè da esse (oltre ad essere illuminati i metodi polemici e l' obbiettività scientifica del Prof. Gosio) risultano in modo chiarissimo i capisaldi della dottrina di Gosio, e precisamente: la tossicità dei substrati in rapporto coi corpi fenolici che contengono, la formazione di questi dagli idrati di carbonio, la scomparsa della loro tossicità colla loro neutralizzazione.

E mi pare che basti.

Io passerò sopra la taccia più o meno esplicita di incompetenza, di tecnica non corretta, di errori grossolani, ecc., di cui Gosio gratifica me e Ceni: non per amore di polemiche o di questioni personali ho scritto le pagine precedenti, ma per amore di verità e di obbiettività scientifica.

Il problema della pellagra attraversa attualmente un periodo di elaborazione faticosa e difficile: un lavoro sistematico e paziente lascia vedere abbastanza chiara la possibilità che il *mais* non sia che il veicolo dall'ambiente all'organismo di speciali sostanze tossiche elaborate dagli ifomiceti e contenute in modo speciale nelle loro spore. Per ciò che riguarda le manifestazioni neuromuscolari questo è abbastanza evidente (io porterò un lungo materiale clinico e sperimentale di prova) e si può con sufficiente

sicurezza ritenere che le lesioni anatomo-patologiche del sistema nervoso sono dovute ai tossici legati agli ifomiceti.

Ma ben altrimenti vasto è il campo della malattia, nella cui sintomatolagia le manifestazioni nervose sono una parte, mentre vi sono alterazioni gastriche intestinali, epatiche, ecc., la cui patogenesi non è stata fin qui studiata in modo rigoroso, e per le quali forse hanno importanza le modificazioni del substrato maidico. Qui sono ancora necessarie numerose e pazienti indagini. Non è certo col confondere i dati, come abbiamo visto, completamente diversi, che si sono fin qui ottenuti, che potrà aversi una sufficiente interpretazione dei sintomi della malattia, ma coll'analizzarli separatamente nel loro diverso modo di azione e nella diversa importanza.

Solo così si potranno stabilire delle norme direttive sicure per una profilassi veramente scientifica e razionale, che sradichi dalle nostre campagne il flagello terribile che minaccia ed insidia l'esistenza di tanti lavoratori.

Dicembre 1906.

Archivio Italiano per le malattie nervose e mentali

RIVISTA SPERIMENTALE DI FRENIATRIA

E MEDICINA LEGALE DELLE ALIENAZIONI MENTALI

DIRETTA DAL

PROF. A. TAMBURINI

IN UNIONE AI PROF.RI

C. GOLGI E. MORSELLI A. TAMASSIA E. TANZI

COLLABORATORI

R. Adriani - C. Agostini - G. Algeri - C. Amadei - E. Belmondo - C. Bonfigli - R. Brugia - L. Cappelletti - A. Cristiani - G. D'Abundo - S. De Sanctis - G. Fano - C. Lombroso - L. Luciani - V. Marchi - G. Mingazzini - M. L. Patrizi - G. Peli - G. Pellizzi - G. Riva - L. Roncoroni - F. Sano - G. Seppilli - U. Stefani - R. Tambroni - L. Tenchini - S. Tonnini - N. Vaschide - G. Vassale - G. Virgilio.

REDATTORI

G. C. Ferrari - C. Stern - E. Riva.

C. Bernardini - C. Besta - C. Ceni - U. Cerletti - A. Donaggio - G. Fabrizi - V. Forlì - E. Fornasari - F. Giacchi - G. Guicciardi - G. Guidi - L. Lugiato - F. Marimò - G. Modena - G. Pastrovich - P. Petrazzani - G. Pighini - P. Pini - Arr. Tamburini.

AMMINISTRATORE: DOTT. C. TREBBI.

La **Rivista** si pubblica in **fascicoli trimestrali.**

PREZZO DI ASSOCIAZIONE

Per l'Italia **L. 20** Per l'Estero **L. 24.**

Un fascicolo separato costa **L. 5,00.**

Le domande di associazione devonsi dirigere alla *DIREZIONE DELLA RIVISTA DI FRENIATRIA.*

S'intende continuata l'associazione per l'anno successivo, quando non è disdetta un mese innanzi alla fine dell'anno

Di ogni pubblicazione scientifica interessante il giornale, di cui sia inviata copia alla Direzione, sarà dato annunzio nel bollettino bibliografico.

I reclami per fascicoli mancanti debbono esser fatti entro un trimestre.

La Rivista accorda in dono agli autori 50 copie dei loro scritti; le copie in più sono a loro carico.

Ai Librai si accorda lo sconto del 10 per cento.

L'associazione nei paesi esteri, che hanno aderito all'accordo postale di Vienna del 1892, può esser fatta anche presso i rispettivi Uffici postali e in tal caso il prezzo annuo d'associazione è di **L. 20.**